

bestuur of redactie de inhoudelijke argumentatie van de reclame onderschrijft. Dat geldt ook voor deze reclame.

Sponsoring of reclame voor koffie, banken auto's en dergelijke is in onze ogen overigens van een andere orde dan genees-

middelenreclame. Hypotheken, auto's en koffie zijn geen medische voorzieningen die op voorschrift van de dokter worden aangeschaft en door de verzekeraar gefinancierd. We komen in een grijs gebied als men aan bepaalde middelen gezond-

heidsclaims koppelt.

We blijven de reclame in H&W controleren en zullen goed nadenken over de congrestartas van volgend jaar, wellicht onder het genot van een kopje koffie.

*Arno Timmermans, Ted van Essen*

## Cochrane-review

### Immunotherapie met allergeninjecties bij mensen met seizoensgebonden allergische rhinitis

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.

**Achtergrond** Allergische rhinitis komt vaak voor. Vooral in westerse landen kan tot 30% van de volwassen bevolking hier last van hebben. Seizoensgebonden allergische rhinitis hangt meestal samen met blootstelling aan pollen. Immunotherapie met allergeninjecties is mogelijk een effectieve behandeling. Bij deze behandeling horen uitgebreide preventieve maatregelen omdat anafylactische shock en acute dood gevaren zijn van immunotherapie. Dit is een barrière voor de toepasbaarheid van deze mogelijk effectieve behandeling in de huisartsenpraktijk.

**Doel** Deze Cochrane-review onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van specifieke subcutane allergeninjecties ten opzichte van placebo-injecties bij de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis.

**Methode** Alleen dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken kwamen in aanmerking voor deze Cochrane-review. Patiënten in deze onderzoeken moesten een aangetoonde seizoensgebonden allergische rhinitis hebben, met behulp van een positieve huidpriktest of RAST-test op pollen van bomen, grassen of kruiden. De onderzochte behandeling was het geven van meerdere injecties met een enkel allergeen, verge-

leken met placebo-injecties. De auteurs stelden geen eisen aan het aantal injecties, de gebruikte doseringen en de duur van de behandelingen.

Voor deze Cochrane-review is gezocht in de gangbare registers als MEDLINE en EMBASE, aangevuld met specifieke databases en trialregisters.

Alle onderzoeken kregen een kwaliteitsoordeel over de randomisatieprocedure, mogelijk selectieve uitval en de mate van blinding. Op basis van deze drie criteria kreeg elk onderzoek een eindoordeel, gebaseerd op de kans op vertekende resultaten. Onderzoeken met een hoog risico op vertekende resultaten werden buiten beschouwing gelaten.

**Resultaten** Uit de samenvattingen van 1111 onderzoeken selecteerden de auteurs 276 mogelijk geschikte onderzoeken. Daarvan voldeden er 52 aan de insluitingscriteria. De meeste onderzoeken vielen uit omdat ze methodologisch niet goed genoeg waren, of omdat ze niet specifiek over immunotherapie gingen. Van deze 52 bleven er na de kwaliteitsbeoordeling 47 over. Er bleken relevante verschillen te zijn tussen de duur en de dosering van de immunotherapie in de verschillende onderzoeken. Desalniettemin werden de uitkomstmaten van de geselecteerde onderzoeken zoveel mogelijk samengevoegd voor een zogenaamde 'gepoolde' analyse. Op basis van dagboekregistraties geeft zowel immunotherapie als het gebruik van anti-allergische medicijnen een significant sterkere afname van symptomen dan placebo. Hetzelfde patroon was zichtbaar in onderzoeken die symptomen en medicijngebruik maten met vragenlijsten en bij onderzoeken die keken naar specifiek symptomen

van allergische rhinitis, conjunctivitis of bronchiale symptomen. Vijf onderzoeken maakten gebruik van een specifieke kwaliteit-van-leven-vragenlijst. Immunotherapie verbetert de kwaliteit van leven zowel klinisch als statistisch.

Bij een deel van de onderzoeken zijn ook metingen gedaan om de werking van immunotherapie te ontrafelen. Daarbij bleek onder andere dat immunotherapie leidt tot een toename van IgG en een verminderde gevoeligheid voor de behandelde allergenen bij provocatietests. Effecten op specifiek IgE varieerden van geen effect tot een toename van specifiek IgE. Maar één onderzoek toonde een daling van specifiek IgE aan.

Immunotherapie kan zowel lokale als systemische reacties geven. In de meeste gevallen zijn deze volledig reversibel na behandeling. De meeste systemische reacties zijn niet-specifiek (hoofdpijn, arthralgie, ongemak), of mild van aard (toename rhinitis of geringe bronchiale reacties). Reacties als urticaria en oedeem treden bij ongeveer 7% van de behandelde mensen op. Anafylactische shock treedt bij minder dan 1% op en geen enkel onderzoek beschreef incidenten met fatale afloop.

**Conclusie auteurs** De auteurs concluderen dat immunotherapie een veilige en effectieve behandeling is voor mensen met seizoensgebonden allergische rhinitis. Immunotherapie is bruikbaar als mensen niet op andere behandelingen reageren. Bij de toepassing van immunotherapie moeten mensen bewaakt worden om bijwerkingen snel en adequaat te behandelen.

## Commentaar

De meeste conclusies van de auteurs kloppen met de bevindingen uit hun review. De aanbeveling om immunotherapie te gebruiken bij mensen bij wie andere anti-allergische behandeling faalt, is gebaseerd op de verhouding tussen werkzaamheid en risico. Dit is niet goed onderbouwd, omdat deze Cochrane-review geen vergelijking maakt met de effectiviteit en risico's van andere behandelingen. Deze conclusie wordt dus niet door de bevindingen gestaafd.

Bij de selectie van onderzoeken valt op dat een groot aantal onderzoeken is afgevallen. Het lijkt erop dat de auteurs hun inclusiecriteria correct hebben toegepast. Veel onderzoeken vielen af omdat ze niet specifiek over immunotherapie gingen. Dat heeft consequenties voor de generaliseerbaarheid van deze Cochrane-

review. De bevindingen en aanbevelingen hebben strikt betrekking op mensen met een seizoensgebonden allergie, zonder bijkomende morbiditeit. In het licht van de associatie tussen allergie en bijvoorbeeld astma is dat een belangrijke beperking. Des te meer omdat de auteurs zelf in de inleiding schrijven dat mensen met astma een verhoogd risico hebben op bijwerkingen en sterfte bij immunotherapie. Ook de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis maakt voor mensen met astma een uitzondering.

Tot slot hebben de auteurs een grote mate van heterogeniteit in de doseringen en duur van de immunotherapie geaccepteerd. Dit lijkt een noodzakelijke keuze geweest te zijn. Daarmee kan deze review geen uitspraak doen over de meest effectieve en veilige manier om immunotherapie te geven. Zeker in de context van de

oorspronkelijke probleemstelling is dat een beperking.

In de huidige NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis heeft subcutane immunotherapie een zeer beperkte plaats. De belangrijkste beperkende factor voor toepassing in de huisartsenpraktijk is de kleine kans op anafylactische reacties. De huidige Cochrane-review verandert niets aan deze stellingname. Ook de plaatsbepaling van deze behandelvorm in de NHG-Standaard sluit aan bij de bevindingen uit de Cochrane-review. Immunotherapie is een optie bij mensen met een geïsoleerde allergische rhinitis, waarbij maximaal twee allergieën zijn aangetoond. Voor het merendeel van de mensen met een allergische rhinitis zijn er effectievere en eenvoudigere behandelingen beschikbaar.

Bart Thoonen

## POEM

### Foliumzuur en schisis

#### Vraagstelling

*Wat is de rol van foliumzuurgebruik om schisis te voorkomen?*

#### Betekenis voor huisarts en patiënt

Het is al langer bekend dat foliumzuur het risico op neuraalbuisdefecten reduceert. De rol van foliumzuur in het voorkomen van schisis is minder duidelijk. Dit onderzoek laat zien dat het gebruik van meer dan 400 microg foliumzuur per dag gedurende drie maanden rond de conceptie leidt tot een aanzienlijke daling van het risico op een gespleten lip met of zonder gespleten gehemelte.<sup>1</sup> De NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode adviseert vanaf het ontstaan van de zwangerschapswens tot en met tien weken na de eerste dag van de laatste menstruatie dagelijks 0,5 mg foliumzuur te slikken om neuraalbuisdefecten te voorkomen.<sup>2</sup> Gezien dit onderzoek geldt dit advies ook ter preventie van schisis.

#### Korte beschrijving

**Onderzoeksopzet** Het betreft een case controlonderzoek onder kinderen geboren met een schisis in Noorwegen tussen 1996 en 2001. De onderzoeksgroep bestond uit 377 kinderen met een gespleten lip, met of zonder gespleten gehemelte, en 196 kinderen met alleen een gespleten gehemelte. Als controlegroep koos men 763 kinderen at random, geboren in dezelfde periode.

**Gegevensverzameling** Door middel van een vragenlijst verzamelden de onderzoekers gegevens over demografie, eerdere zwangerschappen, roken, alcohol, drugs en andere invloeden vroeg in de zwangerschap. Een tweede vragenlijst ging in op het dieet van vrouwen gedurende de eerste drie maanden van hun zwangerschap. Gekeken is naar het gebruik van foliumzuursupplementen gedurende een maand voor tot twee maanden na de laatste menstruatie. Er waren drie groepen: een groep waar geen, minder dan 400 microg en meer dan 400 microg foliumzuur per dag is gebruikt. Ook is gekeken naar foliumzuur in het dieet en

naar het gebruik van multivitaminen.

**Primaire uitkomstmaat** Relatie tussen schisis en de inname van foliumzuur door de moeder als supplement, in het dieet en in multivitaminen.

**Resultaten** Het gebruik van meer dan 400 microg foliumzuur per dag leidde tot een risicoreductie voor een gespleten lip met of zonder gespleten gehemelte (OR 0,61; 95%-BI 0,39-0,96). Een dieet met foliumzuurrijke producten leidde tot een kleine, maar niet significante, reductie. Ook het gebruik van alleen multivitaminen was niet effectief. Het gebruik van foliumzuur-supplementen gecombineerd met een foliumzuurrijk dieet en multivitaminen leidde tot de grootste afname van schisis (OR 0,36; 95%-BI 0,17-0,77). Als de moeders minder dan 400 microg foliumzuur-supplementen per dag gebruikten, nam het risico niet af. Ook vond men geen risicoreductie voor geïsoleerde gespleten gehemelte. Potentiële confounders als dieet, opleiding, werk, roken en alcoholgebruik van de moeder vormden een correctie in de analyse.

**Conclusie van de onderzoekers** Het